

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :  
(A n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction).

**2 500 450**

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 81 03797**

(54) Nouveaux dérivés aminométhyl-5 oxazolidiniques, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

(51) Classification internationale (Int. Cl. <sup>3</sup>). C 07 D 263/20; A 61 K 31/42; C 07 C 87/60;  
C 07 D 263/24, 413/08.

(22) Date de dépôt..... 25 février 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 34 du 27-8-1982.

(71) Déposant : DELALANDE SA, société anonyme, résidant en France.

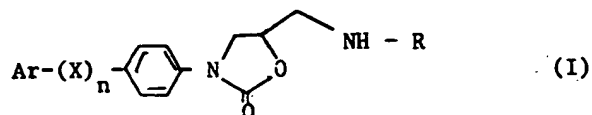
(72) Invention de : Philippe Dostert, Alain Lacour, Michel Langlois et Margherita Strolin-Benedetti.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Malémont,  
42, av. du Président-Wilson, 75116 Paris.

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de la phényl-3 oxazolidinone-2 substituée en position -5 par un groupe aminométhyle, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

Ces nouveaux dérivés répondent plus précisément à la formule générale :



10 dans laquelle :

- R représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe alkyle linéaire ou ramifié comportant de 1 à 4 atomes de carbone ou propargyle ;
- Ar représente un groupe phényle ; phényle substitué par un atome d'halogène ou par un groupe trifluorométhyle ; ou le groupe (chloro-3 fluoro-4)phényle ;

15 et,

- n est soit égal à zéro, soit égal à 1 auquel cas X est un enchaînement choisi parmi les suivants :  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$  dont le groupe  $\text{CH}_2$  est relié à Ar ;

le couple (Ar, R) ne pouvant toutefois prendre les valeurs suivantes :

- 20  $(\text{C}_6\text{H}_5, \text{H})$ ,  $(\text{C}_6\text{H}_5, \text{CH}_3)$ ,  $(m\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, \text{H})$ ,  $(m\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, \text{CH}_3)$ ,  $(p\text{-F-C}_6\text{H}_4, \text{H})$ ,  $(p\text{-F-C}_6\text{H}_4, \text{CH}_3)$  quand  $\text{Ar}-(\text{X})_n$  représente l'enchaînement  $\text{Ar-CH}_2\text{-O-}$ .

La présente invention concerne également les sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables des composés de formule (I), ces acides pouvant être minéraux tels que l'acide chlorhydrique ou organiques tels que l'acide

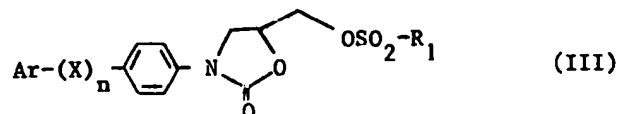
25 méthylique.

Le procédé de préparation des composés de formule (I) selon l'invention consiste :

- à condenser les amines de formule



- 30 dans laquelle R' représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié comportant de 1 à 4 atomes de carbone ou le groupe propargyle, avec les tosylates ou mésylates de formule :

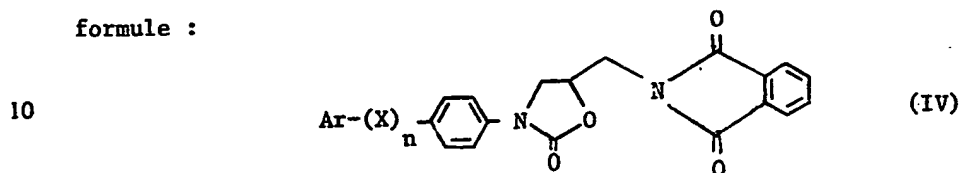


35

dans laquelle Ar, X et n ont les mêmes significations que dans la formule (I) et  $\text{R}_1$  représente le groupe méthyle ou le groupe p-tolyle, cette condensation étant effectuée de préférence en autoclave à 120°C et en milieu al-

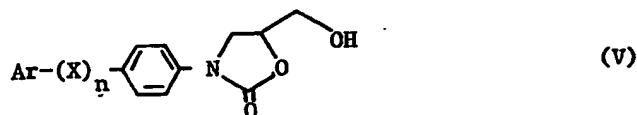
coolique tel que le méthanol ou l'éthanol, ce qui conduit aux composés de formule (I) pour lesquels R représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié comportant de 1 à 4 atomes de carbone ou le groupe propargyle ; et

- à condenser le phtalimide de potassium, au reflux de préférence dans le toluène, en présence d'un catalyseur dit de "transfert de phase" tel que le bromure d'hexadécyltributyl phosphonium par exemple, sur les composés de formule (III), puis à traiter les composés intermédiaires ainsi obtenus de formule :



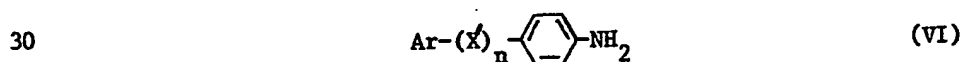
- dans laquelle Ar, n et X ont les mêmes significations que dans la formule (I) par l'hydrate d'hydrazine au reflux dans un solvant alcoolique tel que l'éthanol par exemple, ce qui conduit aux composés de formule (I) pour lesquels R = H.

- Les composés de formule (III) sont obtenus par action du chlorure de mésyle ou de tosyle, de préférence en milieu chlorure de méthylène et en présence d'un agent basique telle la triéthylamine, sur les composés de formule :



- 25 dans laquelle Ar, n et X ont les mêmes significations que dans la formule (I).

Les composés de formule (V) nouveaux, à savoir ceux pour lesquels n = 0 et ceux pour lesquels n = 1 et X représente les enchaînements -CH=CH- et -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, sont obtenus à partir des anilines de formule :



- dans laquelle Ar a les mêmes significations que dans la formule (I) et n est égal à zéro ou est égal à 1 auquel cas X' représente l'enchaînement -CH=CH- ou -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, par une synthèse en deux stades qui consiste à traiter ces composés de formule (VI) par le glycidol puis à cycliser les amino-diols intermédiaires obtenus par le carbonate d'éthyle.

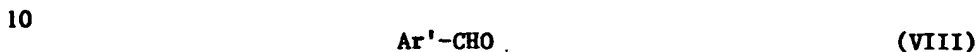
Certains composés de formule (VI) sont nouveaux. Ainsi, ceux pour lesquels n = 1, X' représente l'enchaînement -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- et Ar représente les groupes méta-chlorophényle, para-chlorophényle, méta-fluorophényle, méta-tri-fluorométhylphényle et méta-chloro para-fluorophényle, sont obtenus par réduc-

tion catalytique, par exemple en présence de palladium sur charbon à 5 ou 10 % et d'acide chlorhydrique et en milieu alcoolique, des composés de formule :



5 dans laquelle Ar' a les significations juste mentionnées ci-dessus.

Les composés de formule (VII) sont quant à eux obtenus par condensation de l'acide para-nitrophénylacétique, en présence de pipéridine, avec les aldéhydes de formule :

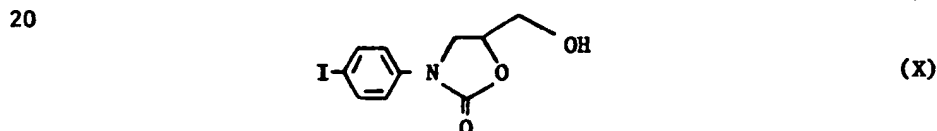


dans laquelle Ar' a les mêmes significations que dans la formule (VII).

Par ailleurs les nouveaux composés de formule (V) pour lesquels  $n = 1$  et X représente l'enchaînement  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ , sont obtenus par condensation des com-  
15 posés de formule :



dans laquelle Ar a les mêmes significations que dans la formule (I), avec le composé de formule :



cette condensation s'effectuant de préférence dans l'hexaméthylènehosphotri-  
25 amide (H.M.P.T) à une température de 160° C.

Les composés de formule (IX) sont préparés conformément au protocole décrit dans Angew. Chem. Int. Edit. 9, 464, (1970), et le composé de formule (X), est préparé par condensation de la para-iodoaniline avec le glycidol puis cyclisation du composé intermédiaire obtenu avec le carbonate d'éthyle.

30 Les préparations suivantes sont données à titre d'exemple pour illustrer l'invention.

**EXEMPLE 1 :** Chlorhydrate de la N-méthylaminométhyl-5 para-(méta-chlorophénétyl) phényl-3 oxazolidinone-2 (I)

Numéro de code : 7

35 On porte à 120° C, pendant 90 mn, en autoclave, 4,1 g de méthyloxy-méthyl-5 para-(méta-chlorophénétyl) phényl-3 oxazolidinone-2 (III) dans une solution méthanolique saturée de méthylamine. Puis on jette dans un mélange de glace, d'eau et de soude, extrait au chloroforme, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre, évapore le filtrat, dissout le résidu dans l'étha-

2ème stade : aminométhyl-5 para-(méta-chlorophénétyl) phényl-3  
oxazolidinone-2 (I)

Numéro de code : 6

On porte à reflux pendant 2 heures une suspension de 10,1 g du composé posé de formule (IV) obtenu au stade précédent, et de 2,7 g d'hydrate d'hydrazine dans 280 ml d'alcool. Puis on filtre, évapore le filtrat, reprend le résidu dans le chloroforme, lave à l'eau, sèche au sulfate de sodium, filtre, évapore le filtrat et cristallise le résidu dans l'éther de pétrole.

- . Rendement : 56 %
- . Point de fusion : 79° C
- . Formule brute :  $C_{18}H_{19}ClN_2O_2$
- . Poids moléculaire : 330,80
- . Analyse élémentaire :

15

	C	H	N
Calculé (%)	65,35	5,79	8,47
Trouvé (%)	64,57	5,93	8,28

- Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on obtient les composés de formule (I) figurant dans le tableau I et portant les numéros de code : 1 à 5, 8, 10, 11, 13, 20 et 21.

EXEMPLE 3 : hydroxyméthyl-5 para-(para-fluorophénétyl) phényl-3  
oxazolidinone-2 (V)

Numéro de code : 33

- On laisse au contact à température ambiante pendant 24 heures une solution de 34 g de para-fluorophénétyl-4 aniline (VI) et de 11,7 g de glycidol dans 150 ml d'éthanol. Puis on évapore le solvant et chromatographie le résidu sur colonne de silice. Après élution par le mélange chloroforme (97,5 %) /méthanol (2,5 %), on obtient 26 g (57 %) du produit attendu que l'on dissout dans 300 ml de toluène. On ajoute 8 g de carbonate d'éthyle et quelques gouttes d'une solution à 5 % de méthylate de sodium dans le méthanol. On porte alors le mélange au reflux, en distillant l'alcool formé. Puis on concentre la solution toluénique, refroidit et filtre le précipité formé, le lave à l'éther sur le filtre et le recristallise dans l'alcool iso-propylique. On obtient ainsi 13 g du produit attendu.

- . Rendement : 30 %
- . Point de fusion : 131° C

Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on obtient les composés de formule (V) nécessaires à la synthèse des composés de

nol, ajoute de l'éthanol chlorhydrique, filtre et lave le précipité à l'éther.

. Point de fusion : 226° C

. Rendement : 84 %

. Formule brute :  $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_2$

. Poids moléculaire : 381,29

. Analyse élémentaire :

	C	H	N
Calculé (%)	59,85	5,82	7,35
Trouvé (%)	59,52	5,73	7,44

Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on obtient les composés de formule (I) figurant dans le tableau I ci-après et de numéros de code : 9, 12, 14, 15, 16, 17, 18 et 19.

EXEMPLE 2 : aminométhyl-5 para-(méta-chlorophénétyl) phényl-3 oxazolidinone-2 (I)

Numéro de code : 6

1er stade : para-(méta-chlorophénétyl) phényl-3 (phtalimidyl-2) méthyl-5 oxazolidinone-2 (IV)

Numéro de code : 52

On porte 24 heures à reflux un mélange de 9,2 g de méthyloxyméthyl-5 para-(méta-chlorophénétyl) phényl-3 oxazolidinone-2 (III), de 5 g de phtalimide de potassium et de 1,1 g de bromure d'hexadécyltributylphosphonium dans 110 ml de toluène. Puis on évapore le solvant, reprend le résidu dans l'eau et le chloroforme, décante, sèche la phase organique sur sulfate de sodium, filtre, évapore le solvant et cristallise le résidu dans l'éther de pétrole. On obtient 98 % du produit attendu qui présente un point de fusion de 170° C.

Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on obtient les composés de formule (IV) nécessaires à la synthèse des composés de formule (I), et notamment ceux figurant dans le tableau II ci-après et de numéros de code 22 à 32.

formule (I) et figurant dans le tableau III et de numéros de code 34 à 39.

EXEMPLE 4 : mésoxyméthyl-5 para(para-fluorophénétyl) phényl-3  
oxazolidinone -2 (III)

Numéro de code : 41

5

On laisse à température ambiante pendant 24 heures, une solution de 12,7g du composé de formule (V), numéro de code 33, et obtenu à l'exemple précédent, de 9,1 g de chlorure de mésyle et de 8 g de méthylamine dans 300 ml de chlorure de méthylène. Puis on lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre, évapore le filtrat et cristallise le résidu dans l'éther de pétrole.

10

. Rendement : 93 %

. Point de fusion : 158° C

Par le même procédé, on obtient les composés de formule (III) nécessaires à la synthèse des composés de formule (I) et figurant dans le tableau

15

IV et de numéros de code 40 et 42 à 51.

EXEMPLE 5 : méta-trifluorométhylphénétyle-4 aniline (VI)Numéro de code : 531er stade : nitro-4 trifluorométhyle-3' stilbène (VII)

On chauffe à 70° C un mélange de 72,4 g d'acide paranitrophénylacétique et de 69,6 g de méta-trifluorométhylbenzaldéhyde. Puis on ajoute lentement 34 g de pipéridine et on porte la solution à 110° C pendant 90 mn. Puis on jette dans 250 ml d'éthanol, filtre le précipité obtenu et le rince à l'alcool. On obtient 22 % du produit attendu qui est jaune et dont le point de fusion est 120° C.

10 2ème stade : méta-trifluorométhylphénétyle-4 aniline (VI)

On porte à 30° C, sous une pression de 3 Kg d'hydrogène, en autoclave, pendant 30 mn, une suspension de 26 g du composé de formule (VII) obtenu au stade précédent et de 2,6 g de palladium sur charbon à 5 % dans 400 ml d'éthanol et 100 ml de T.H.F. Puis on filtre et évapore le filtrat. On obtient 94 %

15 d'une huile qui est mise en oeuvre pour la préparation du composé de formule (V) correspondant, selon le protocole décrit à l'exemple 3.

. Spectre de RMN : (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  ppm = 7,35, m, 4 protons aromatiques ; 6,90, d, (J = 7 Hz) et 6,45, d, (J = 7 Hz) , 4 protons aromatiques ; 3,40, s, 2 protons NH<sub>2</sub> ; 2,80, s, 4 protons -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

20

Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on obtient les composés de formule (VI) nécessaires à la synthèse des composés de formule (I) et notamment les suivants :

- . 4-(para-fluorophénétyle) aniline [Numéro de code 54, point de fusion 93°C]
- 25 . 4-(méta-fluorophénétyle) aniline [Numéro de code 55, point de fusion 54°C]
- . 4-(para-chlorophénétyle) aniline [Numéro de code 56, point de fusion 90°C]
- . 4-(méta-chloro para-fluorophénétyle) aniline [Numéro de code 57, point de fusion 73°C]

30 EXEMPLE 6 : para-(méta-chlorophényl)-1 éthyne-2 phényl-3 hydroxyméthyle-5 oxazolidinone-2 (V)

Numéro de code : 58

On porte à 160° C jusqu'à dissolution complète, une suspension de 10,8 g de sel de cuivre du méta-chlorophényl-1 éthyne (IX) et de 14,7 g de para-iodophényl-3 hydroxyméthyle-5 oxazolidinone-2 (X) dans 230 ml d'H.M.P.T.

35 Puis on laisse refroidir à température ambiante, jette dans de l'eau, extrait à l'aide d'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre, évapore le filtrat et cristallise le résidu dans un mélange de 150 ml d'éther isopropylique et de 20 ml d'éther. On obtient 11,5 g du produit attendu.

. Rendement : 76 %

. Point de fusion : 96° C



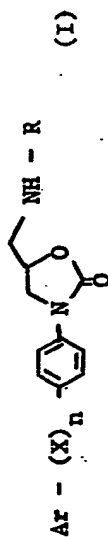


TABLEAU I

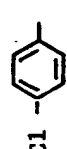



Numéro de Code	Ar - (X) <sub>n</sub>	R	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rendement (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								Z	C	H	N
1		H	Base	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$	302,75	153	82	Cal.	63,47	4,99	9,25
								Tr.	63,05	4,69	9,05
2		"	Base hydratée	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 + 0,9 \text{ } \text{H}_2\text{O}$	299,05	115	76	Cal.	72,29	6,84	9,36
								Tr.	72,40	6,90	9,32
3		"	Base	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_2$	314,35	98	67	Cal.	68,77	6,09	8,91
								Tr.	68,58	6,38	8,81
4		"	Base	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_2$	314,35	80	71	Cal.	68,77	6,09	8,91
								Tr.	68,61	6,37	9,05

TABLEAU I (suite)



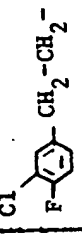
Numéro de Code	Ar - (X) <sub>n</sub>	R	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rendement (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								Z	C	H	N
5		H	Base	$C_{18}H_{19}ClN_2O_2$	330,80	80	50	Cal.	65,35	5,79	8,47
								Tr.	65,05	5,61	8,47
6		"	"	$C_{18}H_{19}ClN_2O_2$	330,80	79	56	Cal.	65,35	5,79	8,47
								Tr.	64,57	5,93	8,28
7	"	-CH <sub>3</sub>	HCl	$C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_2$	381,29	226	84	Cal.	59,85	5,82	7,35
								Tr.	59,52	5,73	7,44
8		-H	HCl	$C_{18}H_{19}Cl_2FN_2O_2$	385,26	170	62	Cal.	56,11	4,97	7,27
								Tr.	56,41	5,24	7,11

TABLEAU I (suite)

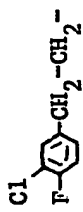
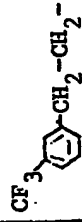
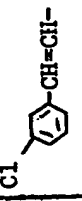
Numéro de Code	Ar - (X) <sub>n</sub> -	R	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rendement (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								Z	C	H	N
9		-CH <sub>3</sub>	HCl	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> Cl <sub>2</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	399,29	188	50	Cal.	57,15	5,30	7,02
								Tr.	57,20	5,26	6,89
10		-H	"	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	400,83	>260	68	Cal.	56,93	5,03	6,99
								Tr.	56,69	4,95	6,93
11		"	"	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	365,25	>260	48	Cal.	59,19	4,97	7,64
								Tr.	58,90	4,96	7,64
12	"	-CH <sub>3</sub>	"	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	379,28	>260	62	Cal.	60,17	5,32	7,39
								Tr.	59,74	5,26	7,21

TABLEAU I (suite)

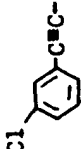
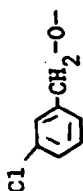
Numéro de Code	Ar - (X) <sub>n</sub> -	R	Forme	Formule brute	Poids molé- culaire	Point de fusion (°C)	Rende- ment (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								Z	C	H	N
13		-H	Base	$C_{18}H_{15}ClN_2O_2$	328,77	82	18	Cal.	65,75	4,60	8,52
								Tr.	65,08	4,92	8,48
14	"	-CH <sub>3</sub>	"	$C_{19}H_{17}ClN_2O_2$	340,79	106	14	Cal.	66,96	5,03	8,22
								Tr.	66,86	5,35	8,13
15		-Et	HCl	$C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_3$	397,29	232	74	Cal.	57,44	5,58	7,05
								Tr.	57,20	5,49	6,93
16	"	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> n	HCl hydraté	$C_{20}H_{24}Cl_2N_2O_3$ + 0,8 % H <sub>2</sub> O	414,71	217	68	Cal.	57,92	5,92	6,75
								Tr.	57,86	5,66	6,52

TABLEAU I (suite)

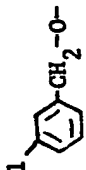

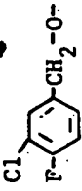
Numéro de Code	Ar - (X) <sub>n</sub>	R	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rendement (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								Z	C	H	N
17		-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> iso	HCl	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	411,32	212	51	Cal.	58,40	5,88	6,81
								Tr.	58,34	5,71	6,62
18	"	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> n	HCl	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	425,35	228	66	Cal.	59,29	6,16	6,59
								Tr.	58,98	5,97	6,44
19	"	-CH <sub>2</sub> -C≡CH	"	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	407,29	212	55	Cal.	58,98	4,95	6,88
								Tr.	58,68	5,10	6,61
20		-H	"	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	402,79	210	76	Cal.	53,67	4,25	6,96
								Tr.	53,78	4,01	6,97

TABLEAU I (suite)

Numéro de Code	Ar - (X) <sub>n</sub> -	R	Forme	Formule brute	Poids molé- culaire	Point de fusion (°C)	Rende- ment (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								Z	C	H	N
21		-H	Mésylate	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClFN <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S	446,88	198	58	Cal.	48,38	4,51	6,27
								Tr.	48,09	4,47	6,34
								Cal.			
								Tr.			
								Cal.			
								Tr.			
								Cal.			
								Tr.			
								Cal.			
								Tr.			

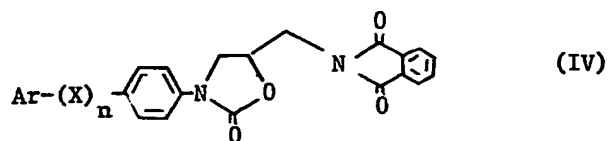
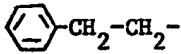
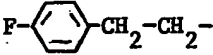
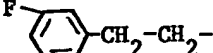
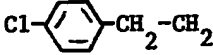
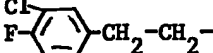
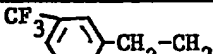
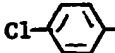
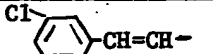
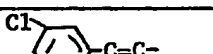
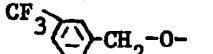
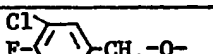


TABLEAU II

Numéro de code	Ar-(X) <sub>n</sub> -	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)
22		C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	426,45	210
23		C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	444,44	217
24		C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	444,44	184
25		C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	460,90	244
26		C <sub>26</sub> H <sub>20</sub> ClFN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	478,89	196
27		C <sub>27</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	494,45	165
28		C <sub>24</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	432,85	260
29		C <sub>26</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	458,88	220
30		C <sub>26</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	456,87	188
31		C <sub>26</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	528,49	164
32		C <sub>25</sub> H <sub>18</sub> ClFN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	480,87	170

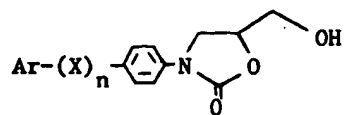
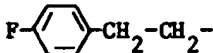
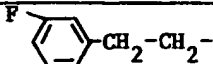
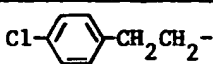
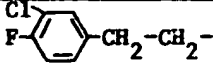
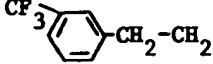
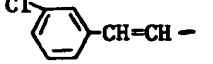
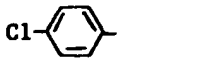


TABLEAU III

Numéro de code	Ar-(X) <sub>n</sub> -	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)
33		C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> FNO <sub>3</sub>	315,33	131
34		"	"	116
35		C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>3</sub>	331,79	131
36		C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> ClFNO <sub>3</sub>	335,77	120
37		C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	349,34	120
38		C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> ClNO <sub>3</sub>	329,77	96
39		C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> ClNO <sub>3</sub>	303,74	170



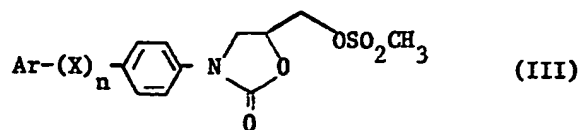
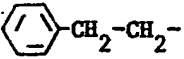
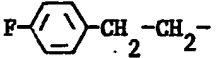
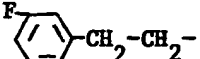
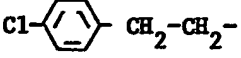
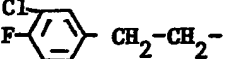
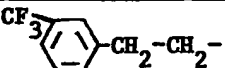
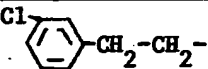
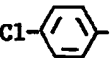
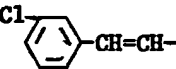
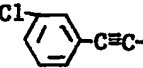
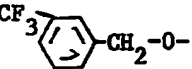
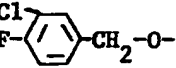


TABLEAU IV

Numéro de code	Ar-(X) <sub>n</sub> -	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)
40		C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> S	375,43	174
41		C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> FNO <sub>5</sub> S	393,42	158
42		"	393,42	168
43		C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>5</sub> S	409,88	150
44		C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> ClFNO <sub>5</sub> S	427,87	136
45		C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>5</sub> S	443,43	99
46		C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>5</sub> S	409,88	149
47		C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ClNO <sub>5</sub> S	381,83	197
48		C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>5</sub> S	407,86	200
49		C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> ClNO <sub>5</sub> S	405,85	164
50		C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>6</sub> S	445,41	128
51		C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> ClFNO <sub>6</sub> S	429,85	122

Les composés de formule (I) ont été étudiés chez l'animal de laboratoire et ont révélé des activités inhibitrices de la monoamine oxydase, particulièrement de la monoamine oxydase de type B.

5 Ces activités ont été mises en évidence ex vivo chez le rat auquel est administré par voie orale une dose unique des composés de formule (I) en suspension à 0,5 % dans la méthyl-cellulose. Puis les rats sont sacrifiés par décapitation à des temps variables (30mn, 1 heure, 2 heures, 4 heures, 8 heures et 24 heures après l'administration). Les cerveaux sont prélevés, 10 pesés et homogénéisés et la détermination de l'activité IMAO est effectuée en utilisant la sérotonine (substrat spécifique de la MAO de type A) et la pényléthylamine (substrat spécifique de la MAO de type B) selon le protocole décrit par J.P. KAN et M. STROLIN-BENEDETTI dans Life Sciences 26, 2165, (1980).

15 Pour illustrer l'invention, on rassemble dans le tableau V ci-après les résultats obtenus dans ce test pour quelques composés de formule (I) (l'effet maximum est celui observé entre 30 mn et 8 heures).

20

La toxicité aigue chez la souris par voie orale est évaluée selon la méthode de MILLER et TAINTER décrite dans Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 57, 261 (1944).

25

TABLEAU V

Composé testé	Toxicité aigue chez la souris DL50 (mg/Kg/p.o.)	Effet IMAO						
		Dose administrée (mg/Kg/p.o.)	Effet IMAO A			Effet IMAO B		
			Max.	8h	24h	Max.	8h	24h
4	> 2.000	5	16	1	0	56	46	53
6	"	5	30	11	0	91	90	79
		2,5	11	3	4	64	64	57
8	"	5	24	18	2	82	81	51
10	"	5	19	18	3	87	87	81
12	"	5	19	19	13	87	74	85
16	"	5	17	12	6	73	66	52
19	"	5	17	14	0	87	87	75

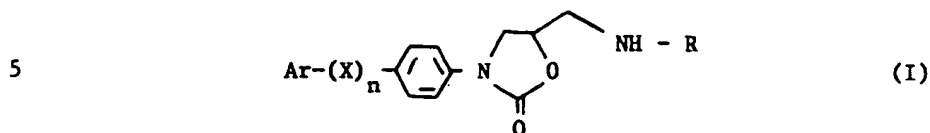
L'écart entre les doses toxiques et les doses actives montre que les composés de formule (I) sont utilisables en thérapeutique. Ils seront utilisés dans les troubles du système nerveux central relevant d'une thérapeutique par les inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B, notamment en association 5 avec le L-DOPA dans le traitement de la maladie de PARKINSON [voir par exemple, Isr. J. Med. Sci. 15, 617, (1979) ; Adv. in Biochem. Psychopharm. 19, 377 ; Brit. J. Chem. Pharmacol. 9, 98, (1980)], et dans les troubles de la sénescence.

L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques renfermant, à 10 titre de principe actif, un au moins des composés de formule (I) en association éventuelle avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

Elles seront administrées soit par voie orale, sous forme de comprimés, dragées ou gélules, à une posologie pouvant aller jusqu'à 500 mg/jour de principe actif, soit sous forme de soluté injectable à une posologie pouvant 15 aller jusqu'à 50 mg/jour de principe actif.

REVENDICATIONS

1. Nouveaux dérivés de 1'aminométhyl-5 aryl-3 oxazolidinone-2, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale :



dans laquelle :

- R représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe alkyle linéaire ou ramifié comportant de 1 à 4 atomes de carbone ou propargyle ;
- Ar représente un groupe phényle ; phényle substitué par un atome d'halogène ou par un groupe trifluorométhyle ; ou le groupe (chloro-3 fluoro-4) phényle ; et,
- n est soit égal à zéro , soit égal à 1 auquel cas X est un enchaînement choisi parmi les suivants :  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$  dont le groupe  $\text{CH}_2$  est relié à Ar ;

le couple (Ar, R) ne pouvant toutefois prendre les valeurs suivantes :

- ( $\text{C}_6\text{H}_5$ , H), ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{CH}_3$ ), ( $m\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$ , H), ( $m\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{CH}_3$ ), ( $p\text{-F-C}_6\text{H}_4$ , H), ( $p\text{-F-C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{CH}_3$ ) quand  $\text{Ar}-(\text{X})_n$  représente l'enchaînement  $\text{Ar-CH}_2-\text{O}-$  ; ainsi que leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables.

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que  $n = 0$  ou  $n = 1$  et X représente l'un quelconque des enchaînements  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$  et  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , R représente l'atome d'hydrogène ou un groupe alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone et Ar représente soit un groupe phényle, phényle substitué par un atome d'halogène ou par un groupe trifluorométhyle ou (chloro-3 fluoro-4) phényle.

3. Composés selon la revendication 2, caractérisés en ce que le couple  $(\text{Ar}-(\text{X})_n, \text{R})$  prend l'une quelconque des significations suivantes :

( $p\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$ , H), ( $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ , H), ( $p\text{-F-C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ , H), ( $m\text{-F-C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ , H), ( $p\text{-Cl-C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ , H), ( $m\text{-Cl-C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ , H), ( $m\text{-Cl-C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ), ( $m\text{-Cl } p\text{-F-C}_6\text{H}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ , H), ( $m\text{-Cl } p\text{-F-C}_6\text{H}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ), ( $m\text{-CF}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ , H), ( $m\text{-Cl-C}_6\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}$ , H), ( $m\text{-Cl-C}_6\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}$ ,  $\text{CH}_3$ ), ( $m\text{-Cl-C}_6\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{C}$ , H), ( $m\text{-Cl-C}_6\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{C}$ ,  $\text{CH}_3$ ).

4. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que l'enchaînement  $\text{Ar}-(\text{X})_n$  a la structure  $\text{Ar-CH}_2-\text{O}-$  et R représente soit l'atome d'hydrogène, soit un groupe alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone, le couple (Ar, R) ne pouvant toutefois prendre les valeurs suivantes :

( $\text{C}_6\text{H}_5$ , H), ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{CH}_3$ ), ( $m\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$ , H), ( $m\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{CH}_3$ ), ( $p\text{-F-C}_6\text{H}_4$ , H), ( $p\text{-F-C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{CH}_3$ ).

5. Composés selon la revendication 4, caractérisés en ce que le couple (Ar, R) prend l'une quelconque des significations suivantes :

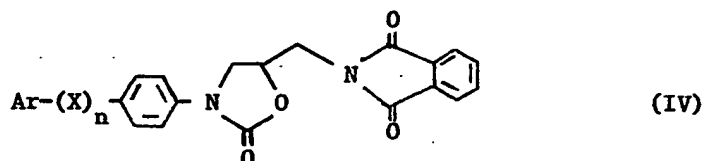
(m-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Et), (m-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7n</sub>), (m-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7iso</sub>), (m-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9n</sub>), (m-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>-C≡CH), (m-CF<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, H), (m-Cl p-F-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, H).

6. Médicament, en particulier pour le traitement des troubles du système nerveux central et de la sénescence, caractérisé en ce qu'il est constitué par l'un des composés objet des revendications 1 à 5 ou par leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables.

7. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, éventuellement en association avec un support pharmaceutiquement acceptable.

8. Procédé de préparation des composés de formule (I) pour lesquels R représente l'atome d'hydrogène, caractérisé en ce qu'il consiste à traiter par l'hydrate d'hydrazine les composés de formule :

15

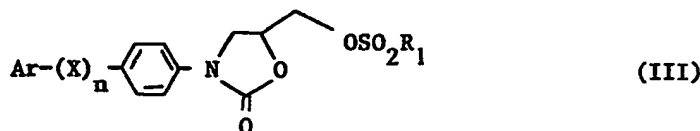


dans laquelle Ar et (X)<sub>n</sub> ont les mêmes significations que dans la formule (I).

20

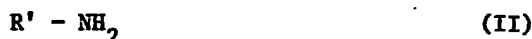
9. Procédé de préparation des composés de formule (I) pour lesquels R représente un groupe alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe propargyle, caractérisé en ce qu'il consiste à condenser les composés de formule :

25



dans laquelle Ar, X et n ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R<sub>1</sub> représente le groupe méthyle ou p-tosyle, avec les amines de formule

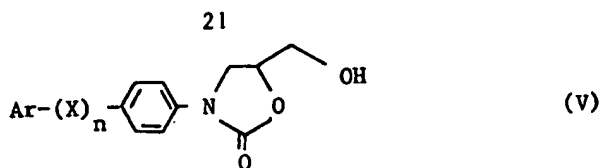
30



dans laquelle R' représente un groupe alkyle comportant 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe propargyle.

10. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que les composés de formule (IV) sont obtenus en traitant les composés de formule (III) tels que définis à la revendication 8 avec le phtalimide de potassium en présence d'un catalyseur dit de "transfert de phase".

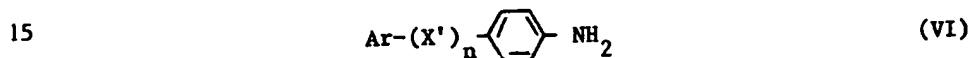
11. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que les composés de formule (III) sont obtenus en traitant les composés de formule :



dans laquelle Ar, n et X ont les mêmes significations que dans la formule (I),  
 5 par le chlorure de mésyle ou de tosyle, en présence d'un agent basique.

12. A titre d'intermédiaires de synthèse nouveaux, nécessaires à  
 la préparation des composés de formule (I), les composés de formule (III)  
 tels que définis à la revendication 9 ; les composés de formule (IV) tels  
 que définis à la revendication 8 ; et les composés de formule (V) pour les-  
 10 quels n = 0 ou n = 1 et X représente l'enchaînement  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  ou  
 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ .

13. A titre d'intermédiaires de synthèse nouveaux, nécessaires à  
 la préparation des composés de formule (I), les composés de formule :



dans laquelle n = 1, X' représente l'enchaînement  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  et Ar représente  
 les groupes méta-chlorophényle, para-chlorophényle, méta-fluorophényle,  
 méta-trifluorométhyl phényle et méta-chloro para-fluorophényle.